

WELTOrganisation für Geistiges Eigentum

PCT
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(11) Internationale Patentanmeldung 7:	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/01568
C07D 281/00	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	19. Oktober 2000 (19.10.00)

(21) Internationale Aktenzeichen: PCT/EP00/0270 (11) Bleitummsungsstaaten: AR, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, ES, FI, GB, GD, GI, GH, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, KG, KP, KR, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, TI, TM, TR, TT, UA, UG, TZ, VN, YU, ZA, ZW, ARBRO Patent (OH), GM, KH, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZP), auslaendische Paten (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäische Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, OA), PCT-Patent (BP, BJ, CP, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(22) Internationales Anmeldejahr: 23. März 2000 (23.03.00)

(30) Prioritätsdaten: 1999 16 103 9 9. April 1999 (09.04.99) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
[DB/DE], Brüderstrasse 50, D-65270 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin, Schrammallee 3, D-65310 Hünstein-Breitsbach (DE); GLOMIK, Hubert, Am Lorenzwall 42, D-65119 Hofheim (DE); HEUER, Hubert, Am Sportfeld 74, D-55270 Schwanheim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig, Steinweg 7, D-6529 Hochheim (DE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchebericht und erneut zu veröffentlicht nach Erhalt des Berichts.

(74) Titel: 1,4-BENZOTHIAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS. METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

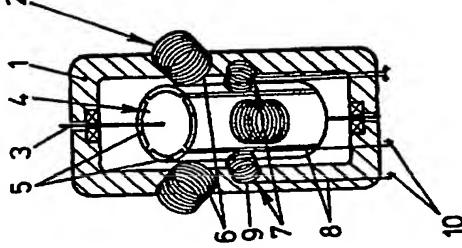
(34) Bezeichnung: MIT ZUCKERERSTELLUNG SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHIAZEPINE-1,1-DIOXIDERivate, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide, 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide Derivate von Formel (1), wobei R₁, R₂ und Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipidemic agents.

(57) Zusammensetzung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide und deren Salze und physiologisch verträgliche funktionelle Derivate, die entsprechend der Formel (1), wobei R₁, R₂, R₃ und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verbindungen in deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidemika.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vereinigungsstaaten auf den Kopfseiten der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.

AL	Albanien	B3	Spanien	L3	Lettland	SI	Schweden
AM	Amerika	FI	Finnland	LU	Litauen	SN	Slowenien
AT	Österreich	FR	Frankreich	LV	Luxemburg	CS	Spanien
AU	Australien	GB	Großbritannien	MC	Mazedonien	TD	Tschad
AZ	Aserbaidschan	GBR	Vereinigtes Königreich	MD	Russische Föderation	TT	Tschechien
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MG	Mongolei	UG	Ungarn
BR	Brasilien	GH	Ghana	ML	Mali	TM	Tadschikistan
DE	Deutschland	GR	Griechenland	MM	Myanmar	TT	Thailand
DK	Dänemark	HU	Ungarn	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
ES	Spanien	ID	Indonesien	MV	Mauritius	UG	Uganda
FI	Finnland	IE	Irland	MX	Mexiko	US	Vietnam
GR	Griechenland	IL	Israel	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
HK	Hongkong	IN	Indien	NL	Niederlande	VN	Vietnam
IS	Irland	IQ	Iraq	NO	Norwegen	VI	Venezuela
IT	Italien	IE	Irland	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
KR	Korea	IL	Israel	PL	Polen		
KR	Korea	JP	Japan	PT	Portugal		
KZ	Kasachstan	KR	Korea	RU	Russische Föderation		
LG	Lebanon	KG	Kirgisistan	SD	Sudan		
LT	Litauen	KP	Korea	SE	Schweden		
LU	Luxemburg	LA	Laos	SG	Singapur		
LV	Lettland	LC	Liberia				
MC	Mazedonien	DE	Deutschland				
MD	Mongolei	DK	Dänemark				
MG	Mauritius	ES	Ecuador				
ML	Mali						
MM	Myanmar						
MR	Mauritanien						
MV	Mauritius						
MX	Mexiko						
NE	Niger						
NL	Niederlande						
NO	Norwegen						
NZ	Neuseeland						
PL	Polen						
PT	Portugal						
RU	Russische Föderation						
SG	Singapur						
SE	Schweden						
SG	Singapur						
SI	Slowenien						
TD	Tschad						
TT	Tadschikistan						
UG	Ungarn						
TM	Tadschikistan						
UG	Uganda						
VI	Vietnam						
ZW	Zimbabwe						

Beschreibung

Ξ

Mit Zuckerresten substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxiddervate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

§ 5

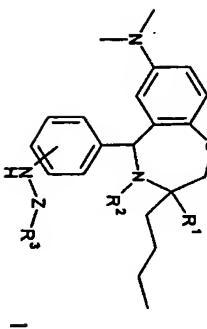
Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxiddervate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxiddervate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Atherosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT-Anmeldung Nr. PCT/GB 95/01884, Veröffentlichungs-Nr. WO 96/05188].

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung enthalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere Gallensäureausscheidung bewirken.

20 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



woraus bedeuten

25 **R¹** Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

n 0 oder 1;

R² H, OH;

2

R³ H, OH;

2

Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

z - (C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;**l**

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;

25 **R²** H, OH;
R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

30 **Z** -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₀-C₁₅-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

R² H, OH;

2

3

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Butyl;10 R² H, OH;R³ Zuckerrest, wobei der Zuckertest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;15 Z -(C=O)-C₆-C₄-Alky1, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

25 Säureadditionsalze der erfindungsgemäß Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphorsäule-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzene-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Gluccon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

30

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

4 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäß Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäß Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßigen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15 Die erfindungsgemäßigen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßigen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Sälate und pharmazeutisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

30 Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100

vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der

5 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten

10 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder

15 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wozwgleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwandten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetaphthalat,

20 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

25 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

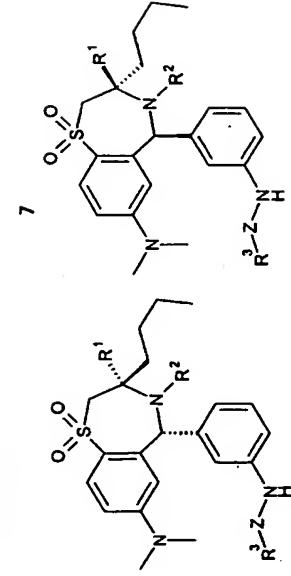
Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann

30 beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Geprägte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, Inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem Inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharosa und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer Inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

35 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren.

Beispielehaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glyceraldehyd, Sedohexitulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galactarsäure.

Mit Disacchariden sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α -oder β -Form auftreten. Beispielehaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des

Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Caripravastatin, Lovastatin oder Atorvastin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Verbindungen.

Die biologische Prüfung der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch den Perfusionstest. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum. Es wurden die Diastereomerengemische der Verbindungen geprüft.

Der Perfusionstest wurde wie folgt durchgeführt:

Experimenteller Aufbau

10 Männliche Wistar Ratten (Gewichtsbereich 250-350 g) wurden mit Urethan (1,5 g/kg i.p.) narkotisiert und der Gallengang wurde kanülliert mit einem Polyethylenschläuch. Acht cm proximal zur Ileocaecalklappe wurde ein Einschnitt ins Ileum durchgeführt und ein Silikon-Adapter für Siliconschläuche eingehant. Eine zweite 20 Inzision mit Implantation eines entsprechenden Silikon-Adapters wurde im Zökum durchgeführt. Siliconschläuche wurden an die Adapterangeschlossen, um orthograd und offen (nicht rezirkulierend) das Ileum mit Perfusionsspuffer mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1mL/min zu perfundieren.

25 Die Perfusionsschläuche wurden mit Perfusionsspuffer gefüllt (137 mM NaCl, 0,9 mM CaCl₂, 0,51 mM MgCl₂, 8,1 mM Na₂HPO₄, 2,7 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄) (pH 7,4), 1 % (v/v) Ethanol + 1 % DMSO. Der Perfusionsspuffer enthielt die Testverbindungen in Konzentrationen wie angegeben oder das Vehikel. Der Puffer wurde auf 37°C vorgewärmt. Der Perfusionsspuffer enthielt 3 mM Taurocholsäure (TCA), die 30 wiederum mit 1000 dpm/ μ l ³H TCA als Marker gelabelt war.

Studiendesign und Auswertung der Ergebnisse

9

Ergebnisse

10

Es wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, der die Bestimmung der Hemmung des Gallensäuretransports am individuellen Tier erlaubte. Die Galle wurde in 10 min Intervallen über 90 min gesammelt (im Falle einer sich anschließenden Auswaschphase zur Testung der Reversibilität über einen Zeitraum bis 160 min. Die Perfusion der Vehikel enthaltenden Pufferlösung über 40 min (Prä-Testsubstanz) wurde gefolgt von einer Perfusion mit Perfusionspuffer, die die Testverbindung in der zu prüfenden Konzentration enthielt (bis 90 min).

10

Für die Berechnung der prozentualen Hemmung durch die Testverbindung wurden die dpm's (disintegrations per Minute von $^3\text{H-TCA}$) in der Galle von 80-90 min (Ende der Perfusion mit der Testsubstanz) auf die Sammelperiode 30-40 min während der Vorphase bezogen, wenn in der Kontrollphase die Ausscheidung der $^3\text{H-TCA}$ ihr Maximum und Plateau erreicht hatte. Es wurde die EC₅₀ (= Effective concentration 50) als die wirksame Konzentration zwischen den Hemmwerten unterschiedlicher Konzentration errechnet, die die maximale Gallensäureausscheidung um 50% hemmte.

5

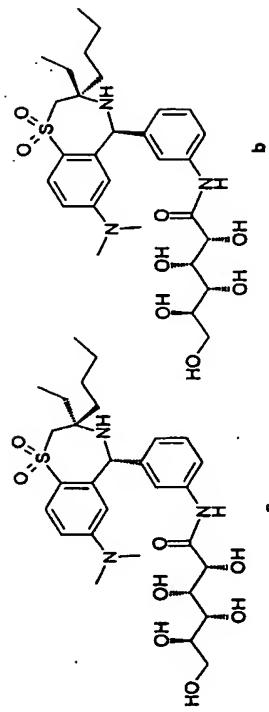
Aus den Maßdaten ist abzulesen, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 7 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

Aus den Maßdaten ist abzulesen, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um diesen Faktor 7 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

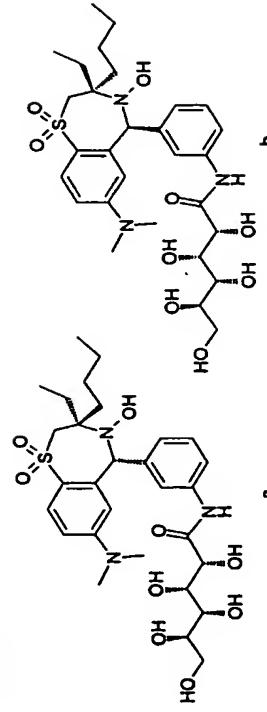
Verbindungen aus Beispiel	EC ₅₀ ileum-perfusion (μM)
1	0,09
2	0,15
3	0,22
4	0,72
5	0,4
6	0,09
7	1,4
Vergleichsbeispiel	
1	9,8

11

Beispiel 1

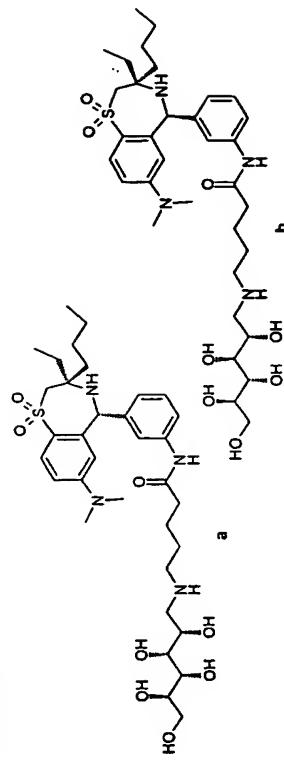
5 $C_{28}H_{43}N_3O_6S$ (593.74), MS ($M + H$)⁺ = 594.3

Beispiel 2

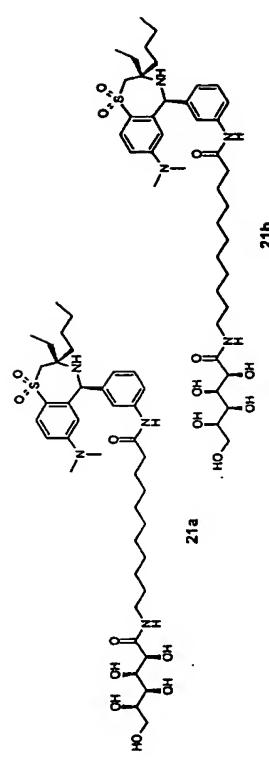
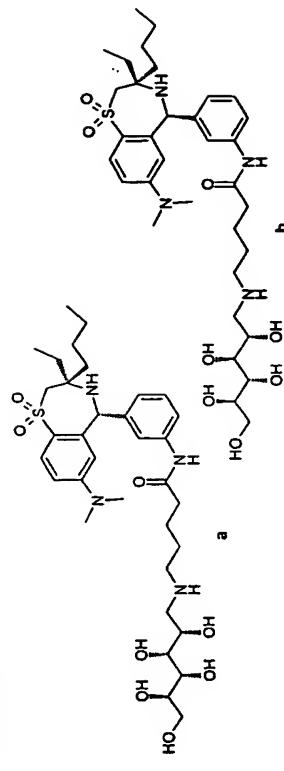
10 $C_{28}H_{43}N_3O_6S$ (609.74), MS ($M + H$)⁺ = 610.4

12

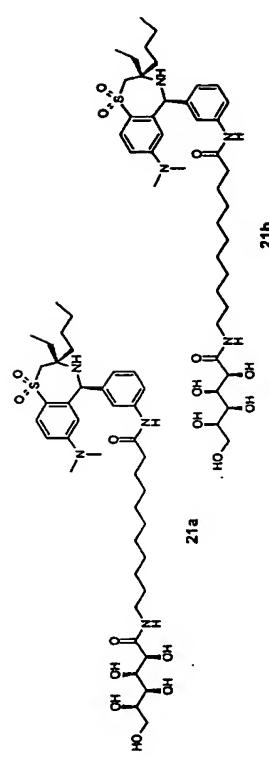
Beispiel 3

5 $C_{34}H_{51}N_4O_6S$ (678.89), MS ($M + H$)⁺ = 679.4

Beispiel 4

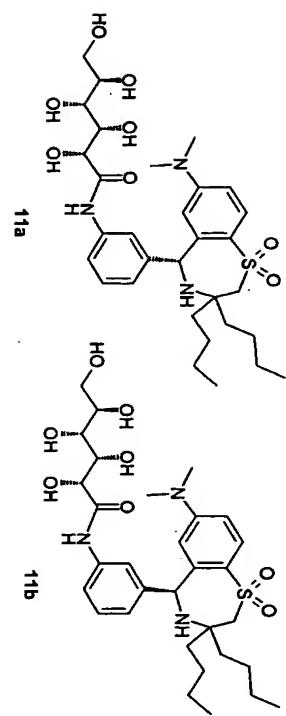
10 $C_{41}H_{68}N_4O_6S$ (777.03), MS ($M + H$)⁺ = 777.65 $C_{34}H_{51}N_4O_6S$ (678.89), MS ($M + H$)⁺ = 679.4

Beispiel 4

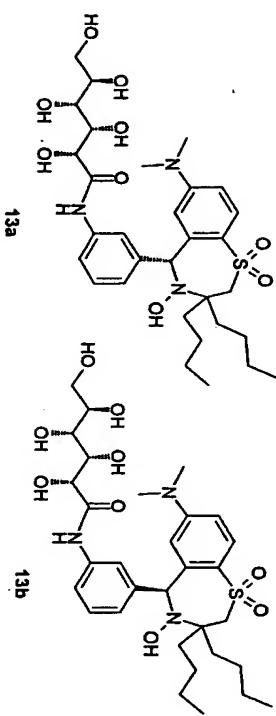
10 $C_{41}H_{68}N_4O_6S$ (777.03), MS ($M + H$)⁺ = 777.6

Beispiel 5

13

5 C₃₁H₄₇N₃O₅S (621.79). MS (M + H)⁺ = 622.4

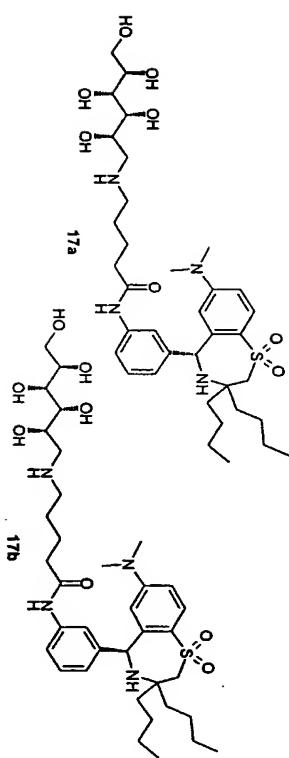
Beispiel 6

10 C₃₁H₄₇N₃O₅S (637.79). MS (M + H)⁺ = 638.5

15

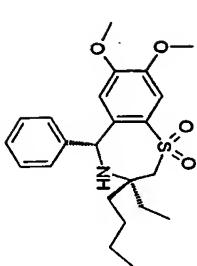
Beispiel 7

14

5 C₃₆H₆₈N₃O₅S (706.94). MS (M + H)⁺ = 707.6

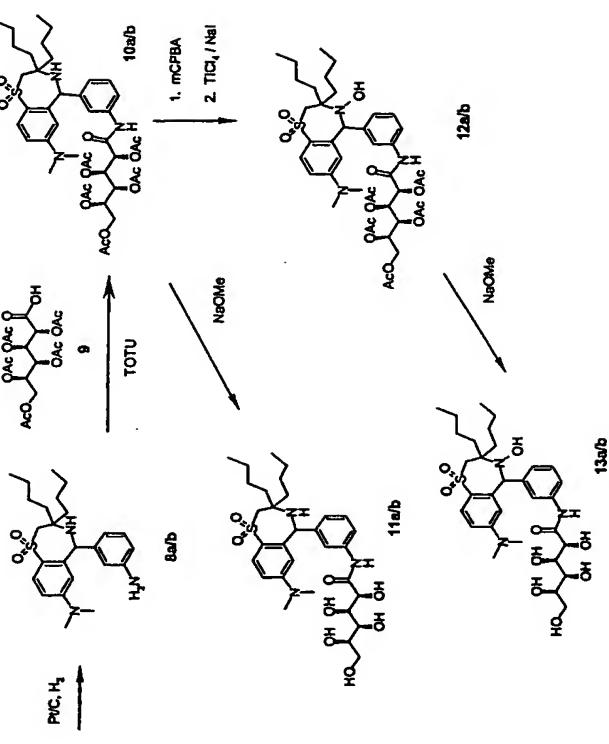
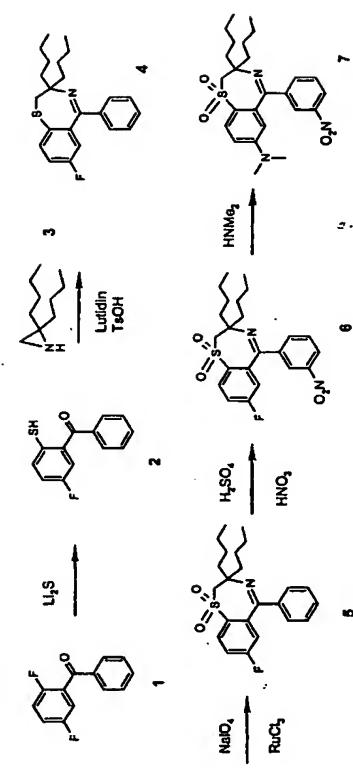
Vergleichsbeispiel aus WO 96/05188 (Beispiel Nr. 20, 264W94 (Glaxo Wellcome)).

10 Vergleichsbeispiel 1

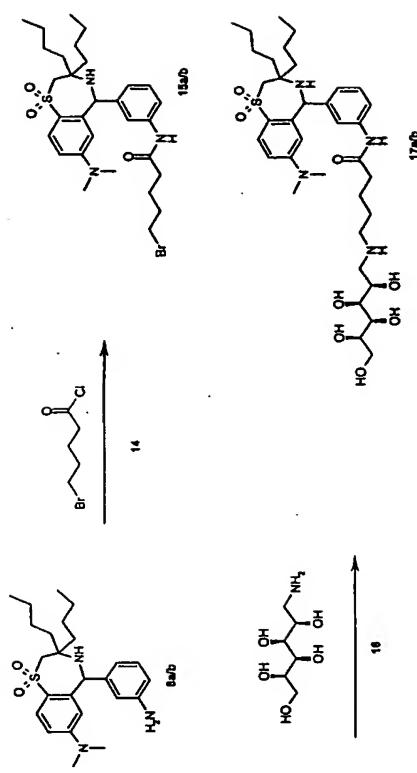


Die Beispiele wurden wie folgt hergestellt:

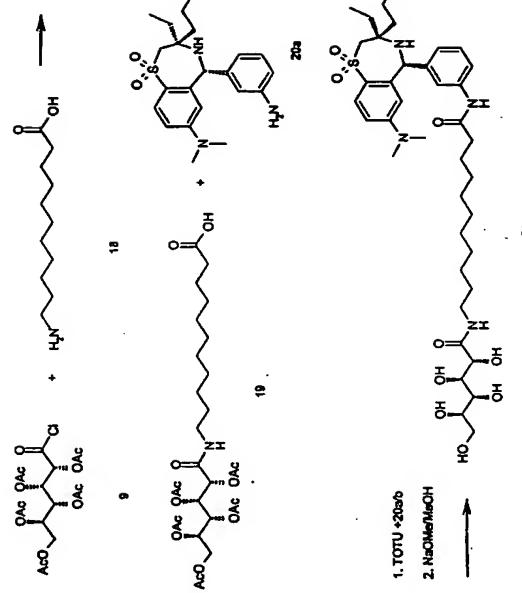
Formelschema 1



Formelschema 2



Formelschema 3



Synthese von Verbindung 2:

20g (91.6 mmol) 2,5-Difluorbenzophenon **1** (Fluka) werden in 400 ml DMSO gelöst. Unter Argon werden 7.0g (150 mmol) Lithiumsulfid (Fluka) zugegeben. Nach drei Std. bei 120°C lässt man auf RT abkühlen. Es wird mit 200 ml 2 M HCl aq. und 500 ml Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24g Rohprodukt **2** als rötlches Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 3:1). R_f = 0.3. Edukt **1** R_f = 0.4. C₁₃H₉FOS (232.28). MS (M+H)⁺ = 233.1.

Synthese von Verbindung 4:

7g Rohprodukt **2**, 2.5g (16 mmol) Dibutylazolidin **3** (R. Gauthier et al., J.

Organomet. Chem. 140 (1977) 245 - 255) und 300mg p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Lutdin gelöst. Die Reaktionslösung wird drei Std. am Wasserabscheider gekocht. Danach wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.6g (61%). **4** als farbloses Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 9:1).

R_f = 0.5. C₂₂H₂₆N₂S (369.55). MS (M+H)⁺ = 370.3.

Synthese von Verbindung 5:

3.6g (9.7 mmol) **4** und 6.0g NaO₄ werden in 100 ml Acetonitril, 50 ml Methylenchlorid und 30 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 200mg RuCl₃ lässt man 2 Std bei Raumtemperatur kräftig röhren. Die Lösung wird mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und 2x mit NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄, wird eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.47g (89%) **5** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 4:1). R_f = 0.5. Edukt **4**, R_f = 0.6. C₂₂H₂₆FNO₂S (401.65). MS (M+H)⁺ = 402.2.

Synthese von Verbindung 6:

20g (91.6 mmol) 2,5-Difluorbenzophenon **1** (Fluka) werden in 400 ml DMSO gelöst. Unter Argon werden 7.0g (150 mmol) Lithiumsulfid (Fluka) zugegeben. Nach drei Std. bei 120°C lässt man auf RT abkühlen. Es wird mit 200 ml 2 M HCl aq. und 500 ml Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24g Rohprodukt **2** als rötlches Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 3:1). R_f = 0.3. Edukt **1** R_f = 0.4. C₁₃H₉FOS (232.28). MS (M+H)⁺ = 233.1.

Synthese von Verbindung 7:

3.47g (8.6 mmol) **5** werden in 24 ml Nitriersäure (aus 14 ml HNO₃ und 10 ml H₂SO₄) gelöst. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlten auf 20°C gehalten. Nach 30 Minuten gießt man die Lösung auf eine Mischung aus 700g Eis und 200 ml Ethylacetat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und vorsichtig viermal mit 150 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Dann wird über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.0g (78%) **6** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 4:1). R_f = 0.4. C₂₂H₂₇N₂O₄SF (446.54). MS (M+H)⁺ = 447.2.

Synthese von Verbindung 8a/b als Enantiomergemisch:

20g (2.2 mmol) **6** werden in 30 ml Toluol suspendiert und 500 mg Platin auf Aktivkohle (10% tg) zugegeben. Es wird 30 Std. bei 150 bar Wasserdruk und 100°C in Schüttelautoklav hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man über Kieselgel, wascht mit 100 ml Methanol nach, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie. Ausbeute 495 mg (48%) **8a/b** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 1:1). R_f = 0.3. C₂₅H₃₇N₃O₂S (443.65). MS (M+H)⁺ = 444.3.

Synthese von Verbindung 10a/b als Diastereomerengemisch:

80 mg (0.18 mmol) **8a/b** und 100 mg (0.24 mmol) Penta-O-acetyl-D-gluconäsure (Org. Synth. Band 5, 887) werden in 4 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nach einander werden dazu 100 mg (0.3 mmol) TOTU (Fluka), 35 mg (0.24 mmol) Oxim (Hydroxymino-cyanessigsäure-ethylester; Fluka) und 0.1 ml (0.78 mmol)

19

NEM (4-Ethyl-morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) gereinigt und man erhält 130 mg (86%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) $R_f = 0.3$. Das Produkt 10a/b hat die gleiche Retention wie das Edukt 8a/b, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich. $C_{11}H_{17}N_3O_3S$ (131.97), MS ($M + H$)⁺ = 832.6.

Synthese von Verbindung 11a/b als Diastereomerengemisch:

10 130 mg (0.16 mmol) 10a/b werden in 5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.2 ml einem methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung lässt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 78 mg (80%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{11}H_{17}N_3O_3S$ (621.80), MS ($M + H$)⁺ = 624.4.

Synthese von Verbindung 13a/b als Diastereomerengemisch:

10 550 mg (0.65 mmol) 12a/b werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung lässt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 370 mg (89%) 13a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{11}H_{17}N_3O_3S$ (637.80), MS ($M + H$)⁺ = 638.4.

Synthese von Verbindung 15a/b als Diastereomerengemisch:

10 719 mg (1.6 mmol) 8a/b werden in 30 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.5 ml (3.7 mmol) 14 und lässt 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 950 mg (95%) 15a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:1). $R_f = 0.4$. $C_{10}H_{14}BN_3O_3S$ (608.87), MS ($M + H$)⁺ = 607.3.

Synthese von Verbindung 17a/b als Diastereomerengemisch:

10 897 mg (1.47 mmol) 15a/b werden in 20 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.3 g (7.1 mmol) 16 (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 700 mg (67%) 17a/b als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{10}H_{14}BN_3O_3S$ (706.85), MS ($M + H$)⁺ = 707.4.

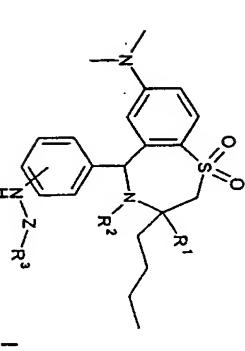
Synthese von Verbindung 19:

21

Patentansprüche:

22

- 8.0 g (18.8 mmol) 9 (Penta-O-acetyl-D-glucosäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) 18 (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeelegt. Ausbeute 9.5 g (86%), 19 als farbloses Öl. DC (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/ 3). $R_f = 0.8$. $C_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_{13}$ (589.84), MS ($M + H$)⁺ = 590.4.

Synthese von Verbindung 21a/b als Diastereomerengemisch:

I

worin bedeuten

- 200 mg (0.34 mmol) 19, 70 mg (0.17 mmol) 20a/b (20a/b wird analog 8a/b dargestellt, indem man mit 2-Buyl-2-ethyl-aziridin (R. Gauthier et al., J. Organomet. Chem., 140 (1977), 245 – 255) und 1 die Reaktionssequenz von Formelschema 1 durchführt), 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung 11a/b umgesetzt. Nach Flashchromatographie (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 60 mg (46%, über zwei Stufen) 21a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1), $R_f = 0.2$. $C_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (777.04), MS ($M + H$)⁺ = 777.8.

- 15 Chem. 140 (1977), 245 – 255) und 1 die Reaktionssequenz von Formelschema 1 durchgeführt, 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung 11a/b umgesetzt. Nach Flashchromatographie (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 60 mg (46%, über zwei Stufen) 21a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1), $R_f = 0.2$. $C_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (777.04), MS ($M + H$)⁺ = 777.8.

13 Zuckertest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, , wobei der Zuckertest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

- 10 R^1 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
 R^2 H, OH;

Zuckertest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, , wobei der Zuckertest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

- 20 Z $-(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_{16}\text{-Alkyl}-$, $-(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_{16}\text{-Alkyl-NH}-$, $-(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_{16}\text{-Alkyl-O-}$, $-(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_{16}\text{-Alkyl}(\text{C}=\text{O})_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

25

23

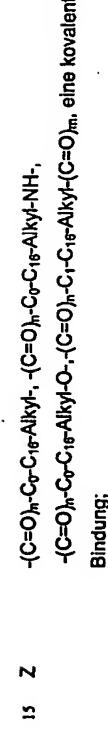
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹: Ethyl, Propyl, Butyl;

H, OH;

R²: Zuckerkrest, Dizuckerkrest oder Dizuckerkrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;



n: 0 oder 1;

m: 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

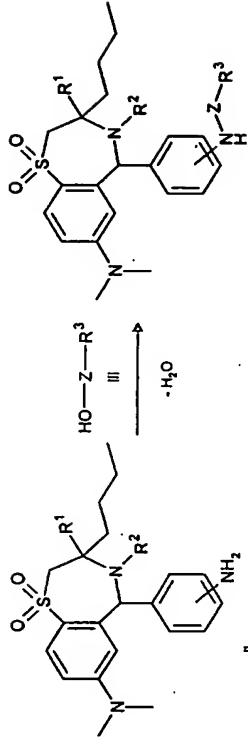
25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹: Ethyl, Butyl;

H, OH;

- 24 R³: Zuckerkrest, wobei der Zuckerkrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
- 5 Z: -(C=O)-C₀-C₄-Alkyl, eine kovalente Bindung; sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



- 10 ein Amin der Formel II, in der R¹, R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R³ und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

- 20 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

BERICHTIGTE FASSUNG

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des

(71) Ansädler: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüderstrasse 50, D-6529 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schummelstrasse 3, D-65510 Hofheim-a-Taunus (DE); GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65119 Hofheim (DE); HÜCKER, Hubert; Am Spiegeldeich 74, D-55270 Schwabenheim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steinigasse 7, D-65239 Hochheim (DE).

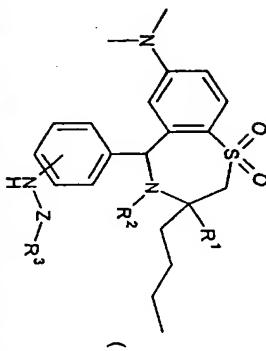
(81) Bestimmungssatzes (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, II

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationale Büro
(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 19. Oktober 2000 (19.10.2000) PCT
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 00/61568 A3
(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 281/10, A61K 31/55
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.2000)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität: 199 16 108 9 (09.04.1999) DE
(71) Ansädler: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüderstrasse 50, D-6529 Frankfurt am Main (DE).
(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schummelstrasse 3, D-65510 Hofheim-a-Taunus (DE); GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65119 Hofheim (DE); HÜCKER, Hubert; Am Spiegeldeich 74, D-55270 Schwabenheim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steinigasse 7, D-65239 Hochheim (DE).
(81) Bestimmungssatzes (international): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, II

(39) Titel: 1-BENZOTHAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF
(54) Beschreibung: MIT ZUCKERESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERivate, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESSE VERBINDUNGEN ENTHALTEND ARZNEIMITTEL UND DERNEN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives and acid addition salts thereof. The invention also concerns 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and Z are the cited designations, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g., as hypoglycemic agents.
(57) Zusammensetzung: Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxiderivate und deren Saureadditionsätze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxiderivate der Formel (I), wobei R¹, R², R³ und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypoglykämika.

WO 00/61568 A3



WO 00/61568 A3

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

Zur Erklärung der Zweckbestimmung-Codes, und der anderen
Abschriften wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Oktober 2000 (19.10.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 00/61568 A3

(51) Internationale Patentklassifikation 1: C07D 281/10,
A61K 31/55

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570

(22) Internationales Anmeldejahr: 23. März 2000 (23.03.2000)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 19.10.1989 9. April 1998 (09.04.1998) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, D-6529 Frankfurt
an Main (DE).

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühllstrasse 1,
D-65110 Hattersheim-Bermbach (DE); GLOMBIK,
Heiner; Am Lozenwald 42, D-65119 Hofheim (DE);
HEUER, Hubert; Am Spornfeld 74, D-53270 Schwalben-
heim (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steinagasse 7,
D-65239 Hochheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,

(19) Informationen zur Berechtigung:
siehe PCT-Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section
II

(60) Veröffentlichungsdatum des Internationalen
Recherchenberichts: 19. April 2001

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 21. Juni 2001

(15) Informationen zur Berechtigung:
siehe PCT-Gazette Nr. 25/2001 vom 21. Juni 2001, Section
II

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

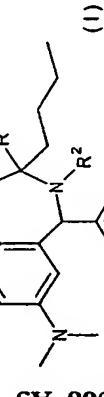
(54) Titel: 1,4-BENZOTHAZINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR
THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(55) Bezeichnung: MITZUCKERESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERivate, VERFAHREN
ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTende ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG

(56) Das 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR
THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to substituted
1,4-benzothiazepin-1,1-dioxide derivatives and to the
acid addition salts thereof. The invention discloses
1,4-benzothiazepin-1,1-dioxide derivatives of formula
(1), wherein R¹, R² and Z have the cited descriptions,
as physiologically compatible salts thereof and
physiologically functional derivatives, as well as methods
for producing the same. The compounds are suited for
use, e.g. as hypolipidemic agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft
substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxide und
ihren Säureadditionsalz. Es werden 1,4-Benzothiaz-
epin-1,1-Dioxide derivate (1), wobei R¹, R² und
Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren
physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die
Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.



WO 00/61568 A3

WO 00061568 A3



Zur Erklärung der Zwischenstaaten-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen "Guidance Notes on
Codes and Abbreviations" am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.